

**Die Wirkung einer β_2 -Rezeptoren-Blockade
auf den Nachgeburtsabgang beim Rind**

von

Katja Zencominierski

Diss. München

1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554620_0088

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München

Lehrstuhl: Prof. Dr. M. Rüsse

DIE WIRKUNG EINER β_2 -REZEPTOREN-BLOCKADE
AUF DEN NACHGEBURTSABGANG BEIM RIND

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Katja Zencominierski

aus

Igling

München 1985

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. W. Leidl
Referent:	Prof. Dr. M. Rüsse
Korreferent:	Prof. Dr.Dr.h.c. G. Dirksen

Tag der Promotion: 22. Februar 1985

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG.....	1
2. LITERATUR.....	2
Physiologie des Nachgeburtsabganges.....	2
Die Nachgeburtsverhaltung.....	4
Rezeptoren am Myometrium.....	5
Zur Uterusmotorik.....	10
β -Rezeptoren-Blocker.....	14
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN.....	19
Material und Methodik.....	19
Nachuntersuchungen.....	21
Statistische Auswertung.....	21
4. ERGEBNISSE.....	22
Nachgeburtsverhaltung.....	22
Dauer des Nachgeburtsabganges.....	25
Uterustonius.....	25
Nachuntersuchungen.....	26
Sterilitätsbehandlung.....	27
Belegung bzw. Besamung.....	27
Gravidität.....	28
5. DISKUSSION.....	30
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	34
7. SUMMARY.....	35
8. LITERATURVERZEICHNIS.....	36

1. EINLEITUNG

Ein komplikationsloser Abgang der Nachgeburt ist Voraussetzung für den ungestörten Ablauf des Puerperiums. Die Nachgeburtshaltung gehört zu den häufigsten Puerperalerkrankungen des Rindes.

Als Folgeerscheinung eines gestörten Puerperiums können Endometritis, verminderte Milchproduktion, Herabsetzung der Konzeptionsfähigkeit und verlängerte Zwischenkalbezeiten auftreten. Damit stellt die Retentio Sekundinarum ein nicht unbedeutendes Problem im Hinblick auf die Rentabilität der Milchviehhaltung dar.

In der vorliegenden Arbeit wird unter Praxisbedingungen untersucht, ob durch medikamentelle Beeinflussung der Uteruskontraktionen direkt im Anschluß an die Geburt der Abgang der Nachgeburt beeinflußt werden kann.

2. LITERATUR

Physiologie des Nachgeburtsabganges

Nach den Angaben verschiedener Autoren beginnt der physiologische Lösungsprozeß der Eihäute bereits während der letzten Monate der Trächtigkeit. Histologisch erkennt man degenerative Veränderungen an den Verbindungsstellen zwischen pars materna und pars fetalis der Plazenta.

SCHEUNERT und TRAUTMANN (1976) geben an, daß das Bindegewebe in den Plazentomen zur Geburt hin fortschreitend kollagenisiert, das Kryptenepithel abgeflacht und die Gefäßwände hyalinisiert werden. Diese histologisch auftretenden Veränderungen wurden schon 1959 von SCHULZ und GRUNERT untersucht und beschrieben.

Vor der Geburt wird das Bindegewebe im Geburtskanal aufgelockert. GRÖBER (1984) beobachtet Verschiebungen im Kollagenfasergehalt des Myometriums. Nach Meinung der Autorin soll es während der Trächtigkeit unter dem Einfluß von RELAXIN zu einem Aufbau von Kollagen kommen. Das Hormon soll kurz vor der Geburt den Abbau der Kollagenfasern fördern und eine Relaxierung des Geburtsweges hervorrufen.

Während des Partus besteht - ausgelöst durch die Uteruskontraktionen - ein ständig wechselnder intrauteriner Druck. Dadurch unterliegen die Durchblutungsverhältnisse und die

Oberfläche der fetalen Chorionzotten andauernden Veränderungen, und es kommt zu einer Lockerung zwischen dem Chorionepithel und den maternalen Krypten (GRUNERT, 1983).

Der letzte Wehenstoß preßt nochmals das Blut aus den Plazentomen über die Nabelschnur in den Fetus. Auf diese Weise entsteht nach der Austreibung des Kalbes im Chorionepithel eine Ischämie.

Nach der Geburt führen kräftige Gebärmutterkontraktionen zu einer weiteren Verkleinerung des Uterus. Dadurch wird die Lösung der Chorionzotten aus der Kryptenwand vervollständigt. Die Nachwehen treiben, unterstützt durch die Bauchpresse, die Eihäute aus (SCHEUNERT u. TRAUTMANN, 1976; RICHTER u. GÖTZE, 1978; BAIER u. SCHAETZ, 1981; RÜSSE, 1982; GRUNERT, 1983).

Schon BENESCH und STEINMETZER (1931) stellten fest, daß der Abgang der Nachgeburt von der Stärke der Myometriumkontraktionen abhängig ist. Zur Prophylaxe der Retentio Sekundinarum empfahlen sie Pharmaka, die motilitätssteigernde Wirkung haben (BENESCH u. STEINMETZER, 1936).

Im Gegensatz dazu stehen die Beobachtungen von GIAMA et al. (1975), die weder bei normalen, noch nach gestörten Geburten, Zusammenhänge zwischen Uterusaktivität und Abgang der Nachgeburt beobachten konnten.

Die Zeitdauer des physiologischen Abgangs der Sekundinae wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Nach SCHEUNERT und TRAUTMANN (1976) wird die Nachgeburt innerhalb 2 - 8 Stunden ausgestoßen. BAIER und SCHAETZ (1981) geben 5 - 10 Stunden, andere Autoren bis zu 12 Stunden als normale Zeitdauer des Abgangs der Nachgeburt an (RICHTER u. GÖTZE, 1978; GRUNERT, 1983). Sind nach Ablauf von 12 Stunden die Sekundinae nicht abgegangen, wird allgemein von einer Retentio Sekundinarum gesprochen.

Die Nachgeburtsverhaltung

Als Ursache der Retentio Sekundinarum werden vor allem Störungen im Lockerungsvorgang der Eihäute in den Plazentomen angenommen. Infektiös bedingte Veränderungen durch mikrobielle Besiedelung des Uterus können an den Karunkeln zu Entzündungserscheinungen führen, so daß die Lösung der Chorionzotten aus den Krypten erschwert wird (GRUNERT, 1983).

Den selteneren infektiös bedingten Ursachen werden nicht-infektiöse gegenübergestellt. Die sogenannte "Unreife" der Plazentationsstellen (BAIER u. SCHAETZ, 1981) kann bei Frühgeburten und vor dem Termin eingeleiteten Geburten eine Ursache für die Nachgeburtsverhaltung sein.

GRUNERT (1983) beschreibt eine Vielzahl von Faktoren, die auf den Lösungsprozeß der Eihäute Einfluß nehmen können. Er führt u.a. Stoffwechselstörungen, Allergien auf Futtermittel und Impfungen, sowie Intoxikationen durch Giftpflanzen und Pilze im Futter und in Arzneimitteln auf. Auch Störungen im Hormonhaushalt, energetische Fehlernährung und Vitamin- und Mineralstoffmangel, sollen nach Meinung des Autors das Entstehen einer Nachgeburtsverhaltung begünstigen.

Nach EL-NAGAR (1977) soll die Versorgung mit Vitamin A, ante partum und post partum von besonderer Bedeutung sein. GEYER (1964) stellt Ursachen heraus, die er unter dem Begriff "ungünstige Einflüsse" zusammenfaßt. Darunter sind, wie auch andere Autoren angeben, Fehler in Haltung und Management, Klimaschwankungen, körperliche Erschöpfung und extreme Belastungen bei Geburtsstörungen jeder Art, zu verstehen (BAIER u. SCHÄTZ, 1981; GRUNERT, 1983; DE BOIS, 1982).

Rezeptoren am Myometrium

Die Funktion der Gebärmutter wird nach NICKEL et al. (1975) durch das sogenannte "vegetative System" reguliert. Die Autoren verstehen darunter das Zusammenwirken von vegetativem Nervensystem und endokrinen Drüsen.

Das vegetative Nervensystem besteht aus Parasympathikus und Sympathikus, die sich in ihrer Wirkung teilweise antagonistisch verhalten. Die glatte Muskulatur der Gefäße am Uterus erhält über den plexus pelvinus ihre vegetative Innervation (NICKEL et al., 1975). Die Myometriumzellen werden nach Untersuchungen von SJÖBERG (1967) vom Sympathikus mit sogenannten kurzen postganglionären Neuronen versorgt, d.h. Neuronen, deren Umschaltung erst im plexus pelvinus erfolgt. Als Überträgerstoffe an den sympathischen Nervenendigungen dienen die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin (KEIDEL, 1975). Die biologische Wirkung dieser Transmittersubstanzen ist unterschiedlich.

Aufgrund seiner Untersuchungen entwickelte ALQUIST 1948 eine Rezeptortheorie, die bis heute Gültigkeit hat. Es existieren zwei verschiedene Rezeptorarten, die sog. α - und β -Adrenorezeptoren. Die Erregung der α -Adrenorezeptoren des Myometriums führt zu einer stimulatorischen, die der β -Adrenorezeptoren zu einer vorwiegend inhibitorischen Wirkung. Im Myometrium sind beide Rezeptortypen vorhanden (ALQUIST, 1966; MILLER, 1967).

Die β -Rezeptoren werden heute in β_1 - und β_2 -Rezeptoren unterteilt. β_2 -Rezeptoren befinden sich nur in der glatten Muskulatur der Gefäße, der Bronchien und des Uterus (FORTH et al., 1977).

Eine unterschiedliche Reaktion der Gebärmutter auf die Ausschüttung von Katecholaminen stellten MILLER und MARSCHALL (1965) fest. Der Uterus reagierte bei den einzelnen Tierarten verschieden; die Wirkung der Transmitter war vom Hormonstatus beziehungsweise vom jeweiligen Status des Sexualzyklus abhängig. Die Autorinnen kamen auf Grund von in vitro Versuchen am präparierten Uterus von Kaninchen zu dem Ergebnis, daß der Uterus nach Stimulation des N. hypogastricus eine Zunahme der Kontraktionen erkennen läßt. Wurden die Tiere mit Östrogen und Progesteron vorbehandelt, beobachteten sie hingegen eine Hemmung der Motorik.

Nach Adrenalin-Injektionen bei narkotisierten Kaninchen, stellte CROSS (1956) eine kurzzeitige Kontraktion des Myometriums in der Östrogen-Phase fest. Anschließend war die Motilität verringert oder fehlte völlig.

Bei der Ratte beobachtete man nach der Gabe von Isoproterenol, eine Hemmung der Uteruskontraktionen (DOBBS u. ROBISON, 1968; MARSCHALL u. KROEGER, 1973; MILLER, 1967). RÜSSE (1968) demonstrierte an Katzenuteri die unterschiedliche Rezeptorempfindlichkeit in den verschiedenen Zyklusstadien. Er beobachtete im Oestrus eine inhibitorische β -Dominanz, und nach dem Oestrus eine excitatorische α -Dominanz. Kurz vor der Geburt kam es zur Rückkehr in die β -Dominanz.

SJÖBERG berichtete 1967, auf der Basis von histologischen Untersuchungsergebnissen an Kaninchenuteri, über eine hormonelle Abhängigkeit von Innervationsdichte und Transmitterkonzentration des Myometriums. Zu Beginn der Trächtigkeit nahm die Zahl der adrenergen Nervenfasern und der Noradrenalin-Gehalt im Myometrium zu. Mit fortschreitender Gravidität beobachtete er eine Verringerung sowohl der Innervationsdichte, als auch der Transmitterkonzentration. Eine Vorbehandlung der Tiere über 14 Tage mit Östrogenen, führte zu einer Situation wie zu Beginn der Trächtigkeit. Bei ihren Untersuchungen am hochgraviden Uterus von Meerschweinchen, beobachteten GARDMARK et al. (1971) im Myometrium eine Degeneration der Nervenfasern mit einer Entspeicherung des Noradrenalin. Sie glaubten, daß diese Vorgänge durch einen hormonellen Faktor hervorgerufen wurden.

Erste Untersuchungen am Myometrium des Rindes unternahm 1932 SOMMER. Am Schlachthof entnommene Uterusstreifen zeigten im Organbad nach Zugabe eines Hypophysenhinterlappenextraktes Kontraktionen, wenn am Ovar ein Follikel vorhanden gewesen war. Wurde Adrenalin zugesetzt, so trat Tonusanstieg, Erschlaffung oder gar keine Wirkung ein.

Auch CUPPS und ASDELL (1944) stellten bei in vitro Versuchen an Myometriumstreifen des Rindes, den inhibitorischen Effekt von Adrenalin unter Östrogen- und die kontraktionsfördernde Wirkung unter Progesteron-Einfluß fest.

Zu ähnlichen Resultaten kamen VAN DEMARK und HAYS (1951) nach Experimenten am lebenden Rind. In der Progesteron-Phase führten Adrenalin-Injektionen zur Kontraktion der Gebärmutter, der jedoch sofort eine Erschlaffung folgte. Unter der Dominanz von Östrogen blieb das Myometrium atonisch.

Umfangreiche Untersuchungen unternahm FITZPATRICK (1957) an Rindern in verschiedenen Stadien der Reproduktion. Er registrierte mit Hilfe eines Ballonmanometers, durch Kontraktionen verursachte intrauterine Druckunterschiede. Die Reaktion des Myometriums nicht-gravider Kühe nach einer Adrenalin-Injektion war biphasisch: nach einer kurzen Kontraktion trat eine lang anhaltende Atonie ein. In der zweiten Hälfte der Trächtigkeit dominierte, bei gleicher Behandlung, die Hemmung der Myometriumaktivität. Wurde das Sympathomimetikum innerhalb der ersten 24 Stunden post partum appliziert, kam es sofort zur Inhibition der Motorik.

Aus den Ergebnissen der Dissertation von STEINER (1972) ist zu entnehmen, daß Muskelstreifen von Rinderuteri im in vitro Versuch sowohl α - als auch β -Rezeptoren aufweisen. Die Zugabe von Noradrenalin führte bei den Myometriumstreifen in allen Phasen des Sexualzyklus zur Stimulation der α -Rezeptoren.

Zur Uterusmotorik

Kurz vor der Geburt des Kalbes steigt der Östrogen-Spiegel im Blut des Muttertieres an und erreicht unmittelbar post partum seinen höchsten Wert (FITZPATRICK, 1957; KUDLAC, 1971; KEJELA et al, 1978). Östrogen sensibilisiert das Myometrium für mechanische und hormonelle Reize, das heißt die Kontraktionsbereitschaft des Uterus wird aktiviert (EVANS u. MILLER, 1936; CUPPS u. ASDELL, 1944; FITZPATRICK, 1957; DÜCKE, 1962; RÜSSE u. TROEGER, 1964; EULENBERGER et al., 1983).

Das Membranruhepotential der Myometriumzelle ist niedriger als das der quergestreiften Muskelzelle. Die Besonderheit des Myometriums liegt außerdem in der Bildung spontaner Aktionspotentiale (LEHMANN, 1978). Beim Kontraktionsvorgang der Myometriumzelle kommt es nach heutiger Auffassung über den Adenylcyclasemechanismus zu einem verstärkten Einstrom von Kalzium-Ionen in die Zelle und damit zur Depolarisation (SCHEUNERT u. TRAUTMANN, 1976). Die Reaktion von Oxytocin mit spezifischen Oxytocin-Rezeptoren am Gebärmuttermuskel stellt für diesen Mechanismus das auslösende Moment dar (LEHMANN, 1978).

Die motilitätssteigernde Wirkung des Hormones Oxytocin wird von zahlreichen Autoren beschrieben (BENESCH u. STEINMETZER, 1931; CUPPS u. ASDELL, 1944; VAN DEMARK u. HAYS, 1951; CROSS, 1956; DÜCKE, 1962; RÜSSE, 1968, 1982; BERNHARD, 1978).

Um eine Beschleunigung der Involutionsprozesse im Frühpuerperium zu erreichen, wird die parenterale Verabreichung von Oxytocin im Anschluß an die Geburt empfohlen (MISAIJLOV, 1973; POPOV, 1976; GIAMA et al., 1975; EBERT, 1976; BERNHARD, 1978; KÜHNLE, 1981). Oxytocin wird unter physiologischen Bedingungen im Hypothalamus gebildet und im Hypophysenhinterlappen gespeichert (KEIDEL, 1975). Die Sekretion des Hormones wird während der Geburt mit Beginn der Austreibungsphase über den Ferguson-Reflex eingeleitet und gesteuert. Post partum ist der Stimulus für die weitere Oxytocin-Freigabe zunächst durch die Kontaktaufnahme des Muttertieres mit dem neugeborenen Kalb gewährleistet, später übernimmt diese Aufgabe der Milchejektionsreflex (RÜSSE, 1982). Auf diese Weise wird über die Geburt hinaus die Oxytocin-Freigabe und damit die Steuerung der Nachwehen sichergestellt (SCHAMS et al., 1979; EULENBERGER et al., 1983).

Als Reaktion des Organismus auf den "Geburtsstreß" werden durch Impulserhöhung im Sympathikus (nach NICKEL et al. dem "Schmerznerve") aus den sympathischen Ganglien im Nebennierenmark die Überträgerstoffe Noradrenalin und Adrenalin ausgeschüttet (SCHEUNERT u. TRAUTMANN, 1976). Im Nebennierenmark des Rindes überwiegt der Gehalt an Adrenalin (NICKEL et al., 1975).

Adrenalin aus dem Nebennierenmark wird über die Blutbahn zu den Organen transportiert und reagiert während und nach der Geburt u.a. mit den β_2 -Rezeptoren im Myometrium. Die Anla-

gerung des Neurotransmitters an den Rezeptor steigert die Aktivität der membrangebundenen Adenylcyclase, die die Reaktion von intrazellulärem ATP zu cyclo 3'5' AMP katalysiert. Cyclo AMP dient in der Zelle als Überträgersubstanz (KUSCHINSKY u. LÜLLMANN, 1978; BURN, 1971; FORTH et al., 1977). An der Zellmembran kommt es zur Zunahme der Kalium-Leitfähigkeit und zur Hyperpolarisation. Damit wird die elektrische Aktivität gehemmt und der Uterusmuskel erschlafft (KEIDEL, 1975; FORTH et al., 1977; KUSCHINSKY u. LÜLLMANN, 1978). Die Reaktion des Adrenalin mit den β_2 -Rezeptoren am Myometrium hat demzufolge eine tokolytische, dem Oxytocin entgegengesetzte Wirkung. Durch Gabe eines β -Adrenergikums, konnten HAUSCHILD und MODERSON (1967) eine bereits bestehende Oxytocinkontraktion an Uteruspräparaten verschiedener Spezies aufheben.

Eine Beeinflussung des Geburtsablaufes durch das Einwirken von Stressoren wurde an Hand von Experimenten an gebärenden Tieren nachgewiesen (BOSC u. NICOLLE, 1979). So führte zum Beispiel ein gesteigerter Geburtsstreß bei Ratten zur Verzögerung der Geburt. Nach Extirpation der Nebennieren, konnte dieser Effekt nicht mehr beobachtet werden.

WELCH (1979) nahm Untersuchungen an Kühen vor. Wurden die Tiere bei der Kalbung gestört, so nahmen Höhe und Frequenz der Uteruskontraktionen ab, und es trat eine Wehenhemmung ein. Den Ergebnissen von FITZ (1981) zufolge, zeigt jedes Rind bei der Geburt individuell unterschiedlich intensive Streßreaktionen. In seinen Untersuchungen nahm er eine Be-

stimmung der Katecholamine und ihrer Metaboliten im Urin kalbender Kühe vor. Er stellte einen Anstieg der Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin während der Geburt fest. Das Verhältnis der beiden Transmitter lag bei 4,6 zu 1 und wurde bei extremen Belastungen zugunsten des Adrenalin verschoben.

In besonderen Streßsituationen scheint darüber hinaus ein weiterer Hemmmechanismus auf die Aktivität des Myometriums einzuwirken. Die Untersuchungen von EHRENREICH et al. (eingereicht zur Veröffentlichung) weisen auf die Existenz endogener Opiode hin, die durch Reaktion mit den Opioid-Rezeptoren die Relaxation der Uterusmuskulatur verstärken. Die Applikation des Opiat-Antagonisten Naltrexon nach Schweregeburten führte an der Gebärmutter zu einer starken Stimulation des Tonus und der Kontraktionen.

Eine Hemmung der Uterusmotorik ist in manchen Situationen in der Geburtshilfe beim Rind erwünscht. Als derzeitiges Mittel der Wahl ist das spezifische β_2 -Sympathomimetikum CLENBUTEROL (Planipart^R, Boehringer, Ingelheim) anzusehen. WELCH (1979) konnte nach parenteraler Verabreichung des β_2 -Rezeptor-Stimulans bei gebärenden Kühen einen völligen Stillstand der Uteruskontraktionen beobachten. Nach den Untersuchungen von ZEROBIN (1980) an Rindern in der Geburt, konnte bei den mit PLANIPART^R behandelten Tieren, in Abhängigkeit von der Dosierung, eine mehrstündige Unterbrechung des Partus festgestellt werden.

β -Rezeptoren-Blocker

β -Blocker sind Pharmaka, die die Wirkung eines Sympathomimetikums an den adrenergen β -Rezeptoren verhindern, und somit auch den hemmenden Einfluß des Adrenalin auf die glatte Muskulatur aufheben können.

Der Wirkungsmechanismus der β -Sympatholytika ist als reversible, kompetitive Verdrängungsreaktion zu verstehen. Der Antagonist besetzt den Rezeptor, verdrängt den Agonisten, hat aber selbst keine wesentliche adrenerge Wirkung (FORTH et al., 1977).

In dieser Klasse von Pharmaka ist eine große Zahl chemisch recht einheitlicher Verbindungen zusammengefaßt. Sie besitzen alle eine katecholamin-ähnliche Struktur.

Man unterteilt die β -Blocker in verschiedenen Gruppen und unterscheidet sie unter anderem nach ihrer Wirkungsqualität, ihrer Affinität zum Rezeptor und ihrer Selektivität (FORTH et al., 1977; KUSCHINSKY u. LÖLLMANN, 1978).

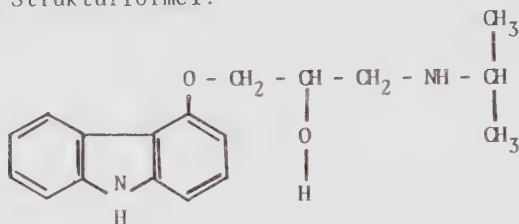
Die Entwicklung der β -Rezeptoren-Blocker soll kurz anhand einer Übersicht dargestellt werden (nach RUDLOFF, unveröffentlicht).

- 1905 - LANGLEY und PAUL EHRLICH entwickeln ein
 pharmakologisches Rezeptor-Modell.
- 1948 - ALQUIST führt eine Theorie von den
 α - und β -Rezeptoren ein.
- 1948 - PEETERS weist verschiedene Adrenalin-
 Rezeptoren an der Rinderzitze nach.
- 1958 - Dichlorisoprenalin wird als β -Blocker
 verwendet
- 1964 - Propranolol wird in der Humanmedizin ein-
 gesetzt.
- 1980 - Carazolol wird als erster β -Blocker für
 die Veterinärmedizin zugelassen.

β -Adrenolytika werden heute in der Humanmedizin erfolgreich bei Erkrankungen angewandt, die mit einer gesteigerten Sympathikusaktivität im Zusammenhang stehen. Sie haben besondere Bedeutung bei der Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen erlangt. Mit dem β -Blocker CARAZOLOL wurde vor ein paar Jahren begonnen, Untersuchungen an Tieren, die starken Belastungen ausgesetzt waren, durchzuführen.

CARAZOLOL (1-(4-Carbazoyloxy)-3-isopropylamino-2-propanolol

Chemische Strukturformel:



Summenformel: $C_{18}H_{22}N_2O_2$

Molekulargewicht: 298,39

In in vitro Versuchen wurde das β -Sympatholytikum mit Hilfe spezieller Techniken biochemisch untersucht. Die Wirkungsstärke wird zum Beispiel daran gemessen, wie stark die Hemmung der Adenylcyclaseaktivität in Membranpräparaten ist. Diese wurde zuvor durch ein Sympathomimetikum stimuliert (PALM u. RUDOLPH, 1980).

Die pharmakologischen Eigenschaften wurden tierexperimentell, und zwar in Analysen am Ganztier erforscht (BARTSCH, 1980). Alle relevanten Parameter werden, unter anderem im Vergleich zu Propranolol angegeben. Carazolol zeichnet sich durch eine besonders hohe Affinität zum Rezeptor aus. Sie liegt 100-fach höher als bei Propranolol. Deshalb kann mit einer sehr niedrigen Dosierung (1 mg pro 100 kg parenteral) gearbeitet werden.

Der therapeutische Index, als Maß der Verträglichkeit liegt über dem anderer β -Rezeptoren-Blocker. Die LD₅₀ (dosis letalis von 50%) für die Maus beträgt 14 mg pro kg i.v. (BARTSCH, 1980). Aus diesen Werten ist die gute Verträglichkeit und die große Therapeutische Breite des Medikamentes zu ersehen. Nach intramuskulärer Injektion wird die maximale Blutkonzentration nach 10 Minuten erreicht. Die Wirkung hält beim Schwein 12 Stunden an.

Carazolol wurde in einer Vielzahl klinischer Versuche eingesetzt. Beim Pferd konnte durch i.v. Gaben von 1 mg pro 100 kg die Herzfrequenz deutlich gesenkt werden (HEPTNER, 1979). Zur Verhütung des Sekundenherztodes beim Windhund wurde prophylaktisch Carazolol verabreicht. Die Herzfrequenz sank bis zu 50%, die Leistung blieb unverändert (GASTAUER, 1978).

Am Kalb wurde die Hemmwirkung des β -Blockers auf eine, durch ein Sympathomimetikum induzierte Tachykardie untersucht. Mit 18 bzw. 35 μ g Carazolol pro kg KGW konnte eine 50%ige bzw. 70%ige Hemmung der Tachykardie erzielt werden (GRÄNZER u. EICHINGER, 1981). Die meisten Versuche wurden am Schwein vorgenommen. Die Transportletalität bei Ferkeln konnte erheblich vermindert werden (SCHMIDT u. WÜRNER, 1981).

Auch die mit dem Streß-Syndrom des Schweines verbundenen Symptome Tachykardie und Dyspnoe wurden positiv beeinflusst (BALLARINI u. GUIZZARDI, 1981; FIEBIGER et al., 1978).

In einer Feldstudie an gebärenden Sauen zeigte die Applikation von Carazolol einen fördernden Einfluß auf den gesamten Geburtsablauf. Die Geburtsdauer wurde verkürzt, der Anteil tot geborener Ferkel vermindert und Folgeerkrankungen der Muttertiere, besonders der Mastitis-Metritis-Agalaktie-Komplex, sowie Aufzuchtverluste bei den Ferkeln reduziert (BOSTEDT u. RUDLOFF, 1983).

Untersuchungen am Rind liegen bisher noch nicht vor.

Ausgehend von der Annahme, daß, bedingt durch die Streßsituation bei der Geburt, die endogene Stimulation der β_2 -Rezeptoren am Myometrium des Rindes zu einer Hemmung des Nachgeburtsabganges führen kann, sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob durch die Applikation des β -Rezeptoren-Blockers Carazolol direkt im Anschluß an die Geburt des Kalbes einer Nachgeburtsverhaltung vorgebeugt werden kann.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden an 100 Kühen und Kalbinnen unterschiedlicher Rassen im Praxisgebiet des Tierarztes Dr. Reinhard Zencominierski in Igling, Landkreis Landsberg am Lech durchgeführt. Der Versuch war als doppelter Blindversuch angelegt. Der Hersteller der Testlösung hatte Einzelabpackungen folgenden Inhalts vorbereitet:

je 1 x 10 ml Testlösung (Verum) bzw.

1 x 10 ml physiologische NaCl-Lösung (Placebo);

je 1 sterile Spritze und Kanüle;

je 1 Fragebogen.

Die Injektionslösungen und der betreffende Erfassungsbogen waren gleichsinnig durchnummeriert um Verwechslungen auszuschließen. Die Injektionslösungen (Verum und Placebo) waren visuell nicht zu unterscheiden.

Die Testlösung enthielt: Suacron^R (Praemix Wirkstoff GmbH, Mannheim)

1 ml enthält: 0,5 mg Carazolol.

Als Konservierungsstoff sind je 1 ml zugesetzt: 20,9 mg Benzylalkohol, 2,0 mg verflüssigtes Phenol.

In der Zeit von November 1983 bis März 1984 wurde bei allen Kühen, bei denen Geburtshilfe geleistet wurde und in Betrieben mit gehäuftem Auftreten von Retentio Secundinarum auch nach Spontangeburt, im Anschluß an die Geburt des Kalbes, 10 ml Testlösung tief intramuskulär injiziert. Zehn bis fünfzehn Minuten nach der Injektion wurde jedes Tier rektal untersucht und der Befund des Uterustonus registriert. Der Tierbesitzer wurde gebeten, soweit irgend möglich, den Zeitpunkt des Nachgeburtsabganges festzustellen und zu notieren. Am folgenden Tag wurde bei einem Nachbesuch oder telefonisch der Zeitpunkt des Nachgeburtsabganges erfragt oder bei Vorliegen einer Retentio Sekundinarum eine Behandlung vorgenommen.

Für jedes Tier wurde der vorbereitete Fragebogen ausgefüllt. Dabei wurden folgende Informationen registriert:

1. Zum Betrieb: Name und Anschrift des Tierbesitzers;
2. Zum Tier: Rasse und Kennzeichen, Zahl der Kalbung;
3. Zur Geburtshilfe: Geburtsdiagnose, Geburtshilfe, wenn ja in welcher Form; Verabreichung sonstiger Medikamente, eventuell Tokolytikum;
4. Zur Geburt: Zeitpunkt von Blasensprung und Geburtsende;
5. Zum Kalb: Geschlecht, Lebensfähigkeit, Anzahl der Kälber;
6. Zur Testlösung: Zeitpunkt der Injektion

Nachuntersuchungen:

1. Verletzungen der weichen Geburtswege;
2. Befund des Uterustonus 10 bis 15 Minuten nach Injektion der Testlösung;
3. Zeitpunkt des Nachgeburtsabganges bzw. Behandlung einer Nachgeburtsverhaltung;

Drei Monate nach der Geburt wurden die Tiere wieder gynäkologisch untersucht und folgende Informationen notiert:

1. Behandlung wegen Puerperalstörungen oder Sterilität;
2. Datum erneuter Belegung bzw. Besamung;
3. Ergebnis der Untersuchung auf Trächtigkeit.

Der Verteilungsschlüssel des Blindversuches wurde im Mai 1984 bekanntgegeben.

Statistische Auswertung

Die Signifikanz der Unterschiede in den Ergebnissen wurde mit dem 4-Felder- χ^2 -Test überprüft (RUDLOFF, 1983).

4. ERGEBNISSE

In der Zeit von November 1983 bis März 1984 wurde in der väterlichen Praxis bei 75 Rindern tierärztliche Geburtshilfe geleistet. Weitere 25 Tiere in Betrieben mit gehäuftem Auftreten von Nachgeburtsverhaltungen wurden nach Spontangeburt behandelt. Von den insgesamt 100 Geburtstieren konnten fünf nicht in die Auswertung einbezogen werden. Vier dieser Kühe hatten im 8. Monat eine Zwillingsträchtigkeit abortiert. Bei einem Tier kam es nach der Geburt zu einem Uterusprolaps, der nach Abnahme der Nachgeburt reponiert wurde.

Bei den für die Auswertung geeigneten 95 Geburten handelte es sich um 24 Spontangeburt, 29 Geburten mit leichter Zughilfe und 42 Schweregeburten. 19 Kühe brachten ihr erstes Kalb. Es wurden 56 männliche (davon 3 tot) und 39 weibliche (davon 1 tot) Kälber geboren. Nach Bekanntgabe des Verteilungsschlüssels des Blindversuchs stellte sich heraus, daß von den insgesamt 95 Kühen 47 Tiere mit Carazolol und 48 Tiere mit Placebo behandelt worden waren.

Nachgeburtsverhaltung

Bei den 47 mit Carazolol behandelten Kühen kam es in 4 Fällen (8,5%) zu einer Retentio Sekundinarum. In der Kontrollgruppe mit 48 Tieren wiesen 8 Rinder (16,6%) ein Verhalten der Nachgeburt auf. Das Ergebnis ist in Tabelle 1 darge-

stellt. Nach dem 4-Felder-chi²-Test ist dieses Ergebnis nicht signifikant.

Tab. 1: Nachgeburtsverhaltung bei allen Geburten (n = 95)
nach Applikation von Carazolol bzw. Placebo.

Injektions- lösung	Geburten (n)	Retentio abs. (n)	Retentio %
Carazolol	47	4	8,5
Placebo	48	8	16,6

Betrachtet man die Ergebnisse nach der zuvor dargelegten Gruppeneinteilung in Spontangeburt, Geburten mit leichter und Geburten mit schwerer Zughilfe, werden folgende Zusammenhänge sichtbar. Bei den 24 Spontangeburt kam es weder bei der Versuchs- noch bei der Kontrollgruppe zu einem Verhalten der Nachgeburt (Tab. 2). Nach 29 Geburten mit leichter Zughilfe wurde 12 Tieren Carazolol verabreicht. Bei keiner dieser Kühe kam es zu einer Nachgeburtsverhaltung. Von den 17 unbehandelten Kontrolltieren zeigten 4 Kühe eine Retentio Sekundinarum. Tabelle 3 gibt das Vorkommen der Nachgeburtsverhaltung in dieser Gruppe wieder.

Nach Schweregeburten erhielten 22 Kühe Carazolol. 20 Tiere wurde Placebo injiziert. Dabei zeigten je 4 Tiere der Versuchs- und der Kontrollgruppe Nachgeburtsverhaltung. Bei den behandelten Rindern trat in 18,2% der Fälle und bei den unbehandelten Kühen in 20% der Fälle eine Retentio Sekundinarum auf.

Tab. 2: Abgang der Nachgeburt bei Spontangeburt (n = 24)
nach Applikation von Carazolol bzw. Placebo.

Injektions- lösung	Geburten (n)	Retentio abs. (n)	Retentio %
Carazolol	13	0	0
Placebo	11	0	0

Tab. 3: Abgang der Nachgeburt bei Geburten mit leichter
Zughilfe (n = 29) nach Applikation von Carazolol
bzw. Placebo.

Injektions- lösung	Geburten (n)	Retentio abs. (n)	Retentio %
Carazolol	12	0	0
Placebo	17	4	23,5

Tab. 4: Abgang der Nachgeburt bei Geburten mit verstärkter
Zughilfe (n = 42) nach Applikation von Carazolol
bzw. Placebo.

Injektions- lösung	Geburten (n)	Retentio abs. (n)	Retentio %
Carazolol	22	4	18,2
Placebo	20	4	20

Dauer des Nachgeburtsabganges

Der Zeitpunkt des Nachgeburtsabganges konnte nicht bei allen Tieren ermittelt werden. In folgende Auswertung wurden nur die Fälle einbezogen, in denen eine genaue Bestimmung der Abgangszeit der Sekundinae vorgenommen werden konnte.

Die Abgangsdauer der Nachgeburt lag in der Versuchsgruppe zwischen 1,5 und 8,5 Stunden. In der Kontrollgruppe schwankten die Werte zwischen 1,3 und 9,5 Stunden. Die durchschnittliche Zeit betrug 4,2 Stunden bei den behandelten und 4,4 Stunden bei den unbehandelten Tieren.

Uterustonus

Der Uterustonus wurde durch rektale Untersuchung 10 bis 15 Minuten nach Injektion der Testlösung beurteilt. In der Versuchsgruppe wurde bei 4,2% und in der Kontrollgruppe bei 10,4% der Tiere vollständige Atonie festgestellt. Ein mäßiger Tonus war bei den behandelten Tieren in 31,9% und bei den unbehandelten Kühen in 27% der Fälle zu diagnostizieren. Der Tonus war gut bei 34% der Versuchs- und bei 25% der Kontrolltiere. 29,7% der Kühe aus der Verum-Gruppe zeigten einen sehr guten Gebärmuttertonus. In der Placebo-Gruppe lag der Wert bei 37,5%. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 5 zu ersehen.

Tab. 5: Beurteilung des Uterustonius nach Applikation von Carazolol bzw. Placebo.

Injektions- lösung	Tonus 0	Tonus +	Tonus ++	Tonus +++
Carazolol	2	15	16	14
Placebo	5	13	12	18

Tonus 0 = Atonie

Tonus ++ = guter Tonus

Tonus + = mäßiger Tonus

Tonus +++ = sehr guter Tonus

Nachuntersuchungen

Drei Monate nach Abschluß des Blindversuches wurden über alle Tiere der Versuchs- und der Kontrollgruppe Informationen im Hinblick auf ihr Reproduktionsstadium eingeholt. Es erfolgte eine gynäkologische- bzw. eine Trächtigkeitsuntersuchung.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren bereits 6 der unbehandelten Kühe und 1 Tier aus der Versuchsgruppe abgegangen. Weitere 6 Tiere der Versuchsgruppe und 5 Rinder der Kontrollgruppe standen zwar noch in den Beständen, sollten aber wegen geringer Milchleistung oder Klauenleiden zur Schlachtung gegeben werden. Zur Auswertung der Nachuntersuchung verblieben noch 77 Kühe (40 Tiere aus der Versuchs- und 37 Kühe aus der Kontrollgruppe).

Sterilitätsbehandlung

Soweit bekannt und von den Landwirten zu erfahren war, wurde bei 7 der mit Carazolol behandelten Tieren eine Sterilitätsbehandlung vorgenommen. Von den 37 unbehandelten Kühen waren 11 betroffen. Es handelte sich zum größten Teil um Endometritiden, vorzugsweise bei Tieren, die eine Nachgeburtsverhaltung gehabt hatten. Diese Daten sind jedoch nicht vollständig, da im Praxisgebiet ein Teil der Sterilitätsbehandlung vom Rindergesundheitsdienst durchgeführt werden und darüber keine Auskünfte zu erhalten sind.

Belegung bzw. Besamung

In der Praxis besitzen einige Landwirte einen Wartebullen der Besamungsstation Greifenberg zur Belegung der Kühe. Die Besamung wird ansonsten nicht durch Laienbesamer, sondern durch den Praxisinhaber selbst durchgeführt. Deshalb konnten genaue Daten über die erneute Besamung erhoben werden.

In beiden Gruppen wurden die Rastzeiten ermittelt und in Wochen bestimmt. Die Kühe der Versuchsgruppe wurden im Durchschnitt nach 9,5 Wochen Rastzeit wieder besamt. In der Kontrollgruppe lag der durchschnittliche Wert bei 11,5 Wochen. Die Einzelangaben für die Tiere sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Tab. 6: Rastzeiten aller Kühe nach Applikation von Carazolol
bzw. Placebo p.p.

Rastzeit in Wochen	Tiere die p.p. mit Carazolol behandelt wurden	Kontrollgruppe
5 - 8	10	7
8 - 12	22	15
12 - 16	7	8
16 - 20	-	5
über 20	-	3

Gravidität

Die Nachuntersuchungen wurden bis zur Feststellung der Trächtigkeit durchgeführt. Die Anzahl der erfolgten Belegungen bzw. Besamungen wurde ermittelt. Die Tiere aus der Versuchsgruppe waren, ebenso wie die Tiere der Kontrollgruppe, nach durchschnittlich 1,5 Besamungen erneut trächtig. Das Ergebnis ist aus Tabelle 7 zu ersehen.

Tab. 7: Anzahl der, für eine erneute Gravidität erforderlichen
Besamungen in der Versuchs- und in der Kontrollgruppe.

tragend nach der	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe
1. Besamung	22	22
2. Besamung	15	12
3. Besamung	3	2
4. Besamung	-	1

5. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde an 71 Milchkühen, bei denen tierärztliche Geburtshilfe geleistet wurde und an 24 Kühen, die selbständig gekalbt hatten, untersucht, ob die Blockade der β_2 -Adrenozeptoren am Uterus einen Einfluß auf den Abgang der Nachgeburt hat.

Für den Lösungsprozeß der Eihäute sind die Nachwehen und der Tonus der Gebärmutter post partum von Bedeutung (RÜSSE u. GRUNERT, 1978). Das auslösende Moment für die Kontraktionen des Myometriums stellt die Reaktion des Hypophysenhinterlappenhormones Oxytocin, welches während und nach der Geburt sezerniert wird, mit spezifischen Oxytocin-Rezeptoren am Uterus dar. Diese Reaktion führt zur Depolarisation der glatten Muskelzelle und zur Kontraktion (LEHMANN, 1978).

Die Geburt ist eine Belastung für das Muttertier und wird von jeder Kuh individuell unterschiedlich stark empfunden (FITZ, 1981). Die Geburtshilfe stellt einen Eingriff in den physiologischen Geburtsablauf und somit einen weiteren Stressor für das Tier dar. Als Antwort des Organismus auf starke Belastungen wird aus dem Nebennierenmark u.a. Adrenalin ausgeschüttet, das über die Blutbahn auch den Uterus erreicht. Der Neurotransmitter reagiert am Myometrium mit den β_2 -Rezeptoren, führt zur Hyperpolarisation und zur Tokolyse (FORTII et al., 1977).

Die Blockade der β -Adrenozeptoren am Uterus durch Applikation des β -Rezeptoren-Blockers Carazolol (Suacron^R) brachte eine erhebliche Verbesserung der Abgangsrate der Nachgeburt. Der Prozentsatz an Nachgeburtsverhaltungen bei allen Geburten wurde von 16,6% bei den unbehandelten Tieren auf 8,5% in der Versuchsgruppe reduziert. Aus diesem Ergebnis ist der Schluß zu ziehen, daß durch die Behandlung die Hemmwirkung des Adrenalin auf die Myometriumskontraktionen aufgehoben und auf diese Weise der Lösungsprozeß der Eihäute beschleunigt wurde.

Die Geburten wurden des weiteren nach ihrem Schweregrad unterteilt um die Wirkung des β -Rezeptoren-Blockers in den verschiedenen Gruppen beurteilen zu können. Nach Spontangeburt trat weder in der Versuchs- noch in der Kontrollgruppe ein Verhalten der Nachgeburt auf. Es ist zu vermuten, daß eine Spontangeburt weitgehend streßfrei für das Muttertier verläuft und der Adrenalin-Spiegel im Blut keine unphysiologisch hohen Werte erreicht. In diesen Fällen wäre demnach die Blockade der β_2 -Rezeptoren am Uterus zur Prophylaxe der Retentio Sekundinarum nicht notwendig.

Bei Geburten mit leichter Zughilfe konnte nach Applikation von Carazolol eine sehr gute Wirkung auf den Abgang der Nachgeburt erzielt werden. Im Vergleich zu 23,5% an Nachgeburtsverhalten in der Kontrollgruppe trat bei den behandelten Tieren in keinem Fall eine Retentio Sekundinarum auf. Aus

diesen Ergebnissen wäre zu folgern, daß die Geburt in diesen Fällen als mäßiger Streß empfunden wird. Die verstärkte Ausschüttung von Adrenalin führt zur Hemmung der Uterusaktivität, die jedoch durch Applikation des β -Rezeptoren-Blockers vollständig verhindert werden kann.

Nach Schweregeburten war ein, allerdings unbedeutender Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe zugunsten ersterer zu sehen. Dieses Ergebnis deutet an, daß bei Geburten, die eine extrem starke Belastung für das Muttertier darstellen, die Retentio Sekundinarum nicht durch alleinige Blockade der β -Rezeptoren verhindert werden kann. In diesen Fällen wird wahrscheinlich über endogene Opioide, die mit spezifischen Opioidrezeptoren am Myometrium reagieren, ein weiterer Hemmmechanismus der Uterusmuskulatur aktiviert (EHRENREICH et al., 1984).

Bezüglich der Abgangszeiten der Nachgeburt ist in der Gruppe der behandelten Tiere im Vergleich zu den Kühen, denen Placebo injiziert wurde, keine Verbesserung festzustellen. Dabei ist jedoch die Unvollständigkeit der Angaben zu berücksichtigen. Außerdem wurden Werte, die über 10 Stunden lagen, d.h. Nachgeburtsverhaltungen nicht mit in die Auswertung einbezogen.

Der Tonus der Gebärmutter wurde nach Injektion der Testlösung beurteilt. Die Untersuchung unterlag keiner Norm und erfolgte subjektiv. Sicher hatte die Art und Weise der

rektalen Untersuchung (Ausräumen von Kot aus dem Rektum, Massage des Uterus), Einfluß auf die Kontraktionen des Myometriums. Bei Feststellung einer vollständigen Uterusatonie kann die mechanische Beeinflussung des Tonus ausgeschlossen werden. Hier ist eine positive Wirkung der β_2 -Rezeptoren-Blockade zu erkennen. Wie aus Tabelle 5 zu ersehen ist, ist in den übrigen Fällen eine Wertung nicht möglich.

Von den Ergebnissen der Nachuntersuchungen sind die Resultate aus der Statistik der Sterilitätsbehandlungen auf Grund ihrer Unvollständigkeit nicht zu interpretieren.

Die biologische Rastzeit wurde bei den behandelten Tieren im Unterschied zur Kontrollgruppe um zwei Wochen reduziert. Vermutlich führt die Blockade der β -Adrenozeptoren am Uterus unmittelbar post partum durch die Verbesserung des Nachgeburtsabganges zur Beschleunigung der Gebärmutterinvolution und des Frühpuerperiums.

Keinen Einfluß hatte die Behandlung auf den Besamungsindex. Der Erfolg der künstlichen Besamung hängt zwar mit vom Gesundheitszustand des weiblichen Genitale ab, wird aber doch zum größten Teil vom Management der einzelnen Betriebe beeinflusst. Den wichtigsten Faktor stellt die Beobachtung des Brunstverhaltens und die optimale Brunsterkennung durch den Tierbesitzer dar. Zudem ist zu bedenken, daß zum Teil viel Zeit zwischen Geburt und einer erneuten Besamung verstrichen war. Es ist fraglich, ob über einen derart langen Zeitraum hinweg noch Aussagen über den Erfolg der Behandlung getroffen

6. ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei 95 Milchkühen wurde im Anschluß an die Geburt des Kalbes (Spontangeburt, Geburt mit leichter Zughilfe, Schweregeburt) der β -Rezeptor-Blocker Carazolol appliziert.
2. Der Prozentsatz der Nachgeburtsverhaltung konnte durch die Behandlung mit Carazolol erheblich reduziert werden.
3. Bei Geburten mit leichter Zughilfe war die Wirkung von Carazolol auf den Abgang der Nachgeburt deutlich positiv. Bei Schweregeburten scheint ein weiteres Hemmsystem der Uteruskontraktionen wirksam zu sein.
4. Bei den post partum behandelten Tieren wurde eine Verkürzung der biologischen Rastzeit beobachtet.

7. SUMMARY

The Effect of a β_2 -Receptor-Blockade to the Expulsion of the Fetal Membranes in Cows.

1. The β -blocking agent Carazolol was applicated to 95 dairy cows after parturition (spontaneous delivery, obstetrics and dystocia).
2. The percentage of retained placenta could be considerably reduced by the treatment with Carazolol.
3. The effect of Carazolol on the expulsion of foetal membranes was significantly positiv after obstetrics with traction. In dystocia, annother inhibitory system of uterine contractions seems to be effective.
4. Animlas, treated postpartal with Carazolol, showed a shorter biological service interval.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- ALQUIST, R.P. (1948): A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153, 586-600
- ALQUIST, R.P. (1966): The adrenergic receptor.
J. Pharm. Sci. 55, 359-367
- BAIER, W. und F. SCHÄETZ (1981): Tierärztliche Geburtskunde.
5. neugest. Aufl., Enke Verlag, Stuttgart
- BALLARINI, G., und F. GUIZZARDI (1981): Wirkung des β -Blockers
Carazolol bei Transportkrankheit oder Steß-
Syndrom des Schweines.
Tierärztl. Umsch. 3, 171-180
- BARTSCH, W. (1980): Pharmakologie des β -Blockers Carazolol.
Befunde vergleichender tierexperimenteller
Untersuchungen an pharmakologischen und patho-
physiologischen Modellen.
Carazolol-Symposium München, 8.-9. Februar 1980,
Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton
- BENESCH, F. und K. STEINMETZER (1931): Klinisch experimen-
telle Untersuchungen über die normale und medi-
kamentell beeinflusste Uterusbewegung am lebenden
Rind im Puerperium.
Wien. Tierärztl. Mschr. 18, 2-3

- BENESCH, F. und K. STEINMETZER (1936): Über die Registrierung der Uteruskontraktionen beim lebenden Rind nach Chinin- und Lentinwirkung.
Wien. Tierärztl. Mschr. 23, 225-231
- BERNHARD, P. (1978): Untersuchungen zum Einsatz von Uterotonika post partum in einer Milchviehherde.
Mh.Vet.Med. 33, 855-857
- DE BOIS, C.H.W. (1982): Some aspects of the therapy and prophylaxis of retained placenta and puerperal endometritis in the cow.
In: Karg, H und E. Schallenberger (Hrsg.), Factors influencing fertility in the postpartum cow, p. 479-509, Martinus Nijhoff Publishers
- BOSC, M.J. and A. NICOLLE (1979): Effect of stress on the course of labor and parturition time in normal or adrenalectomized rats.
Ann. Biol. anim. Bioch. Biophys. 19 (1A), 31-44
- BOSTEDT, H. and R. RUDLOFF (1983): Prophylactic Administration of the Beta-Blocker Carazolol to Influence the Duration of Parturition in sows.
Theriogenology 20, 191-196
- BURN, H.J. (1971): The autonomic nervous system.
4th. Ed., Blackwell scientific publications,
Oxford and Edinburgh

- CROSS, B.A. (1956): Hypothalamic control of contractile mechanism in reproduction.
3. Int. Congr. Anim. Reprod. Cambridge, 1956, sect. 1, 72
- CUPPS, P.T. and S.A. ASDELL (1944): Changes in the physiology and pharmacology of the uterine smooth muscles of the cow in relation to the estrous cycle.
J. Anim. Sci., 3, 351-359
- DOBBS, F. and G.A. ROBISON (1968): Functional biochemistry of beta receptors in the uterus.
Fed. Proc. 27, 352
- DÖCKE, F. (1962): Untersuchungen zur Uteruskontraktilität beim Rind.
Arch. exp. Vet.-Med. 16, 1205-1307
- EBERT, J. (1976): Behandlung von Fortpflanzungs- und Geburtsstörungen bei weiblichen Haustieren mit Oxytocin.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 83, 74-78
- EIHENREICH, H., M. RÜSSE, D. SCHAMS, J. HAMMERL and A. HERZ (1984): An Opioid Antagonist stimulates Myometrial Activity in Early Postpartum Cows.
Eingereicht zur Veröffentlichung bei Theriogenology
- EL-NAGAR, M.A. (1977): Die Wirkung verschiedener Behandlungen auf die Rückbildung des Uterus p.p. und die Placentaverhaltung bei Milchkühen.
vet.med. Nachr. 1, 36-43

- EULENBERGER, K., J. SCHULZ und J. WILHELM (1983): Ergebnisse von Hormonbestimmungen und Messungen der myoelektrischen Uterusaktivität während der Rindergeburt. Wien. tierärztl. Mschr. 70, 252
- EVANS, E.J. and F.W. MILLER (1936): Uterine motility in the cow. Amer. J. Physiol. 116, 44f
- FIEBIGER, E., K. FIEBIGER, K.J. NITZ, K. VOLLERS und W. BARTSCH (1978): Einsatz des β -Rezeptorblockers Carazolol in der Schweineklinik. Tierärztl. Umsch. 33, 531-536
- FITZ, R. (1981): Catecholamine und deren Metaboliten im Urin von Rindern bei normalen und gestörten Geburten. Vet. med. Diss., München
- FITZPATRICK, R.J. (1957): Uterine response to adrenalin in intact cows and sheep. J. Compar. Pathol. 67, 223-238
- FORTH, W., D. HENSCHLER und W. RUMMEL (1977): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Bibliographisches Institut, Mannheim, Wien, Zürich
- GARDMARK, S., Chr. OWMAN and N.O. SJÖBERG (1971): Recovery of the transmitter content in uterine adrenergic nerves after pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. April 1971, 997-1002

- GASTAUER, R. (1978): Therapeutische Möglichkeit den akuten Herztod von Windhunden während des Rennens durch Gabe des β -Blockers Carazolol zu verhüten.
Tierärztl. Umsch. 5, 259-262
- GEYER, K. (1964): Untersuchungen über die Ätiologie der Retentio sekundinarum beim Rind.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 71, 5-9
- GIAMA, J., K. ELZE und K. EULENBERGER (1975 /1976): Erfassung der postpartalen Uterusmotilität des Rindes und der motilitätssteigernden Wirkung eines Oxytocinpräparates.
1. Mitt.: Mh. vet. Med. 30, 850-852
2. Mitt.: Mh. vet. Med. 31, 940-942
- GRÄNZER, W. und H. EICHINGER (1982): Untersuchungen zur Hemmung der isoprenalininduzierten Tachykardie beim Kalb mit dem β -Rezeptorenblocker Carazolol.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 95, 47-49
- GRÖBER, A. (1984): Zur Wirkung von Relaxin auf das kollagene Bindegewebe des Uterusmuskels von Kühen in verschiedenen Reproduktionsstadien.
Vet. med. Diss., München
- GRUNERT, E. (1983): Ätiologie, Pathogenese und Therapie der Nachgeburtsverhaltung beim Rind.
Wien. tierärztl. Mschr. 70, 230-235

- HAUSCHILD, F. und D. MODERSON (1967): Untersuchungen zur pharmakologischen Beeinflussung der Oxytocinwirkung am Uterus.
Acta biol. med. german. 18, 725-732
- HEPTNER, B. (1979): Kasuistischer Bericht über den Einsatz des β -Blockers Carazolol in der Pferdepraxis.
Tierärztl. Umsch. 34, 338-342
- KEIDEL, W.D. (1975): Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie.
4. Aufl. , Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- JEJELA, G., H.H. HEAD, C.J. WILCOX and W.W. THATCHER (1977):
Adrenal responsiveness in pre- and postpartum dairy cows.
J. Dairy Sci. 61, 1736-1741
- KUDLAC, R. (1971): Physiologie des Puerperiums und einige Methoden zur Verbesserung der Furchtbarkeit von Kühen durch Beeinflussung dieser Periode.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 78, 96-101
- KÜHNLE, H.F. (1981): Die Wirkung von Oxytocin Dauertropf-
infusion auf den Abgang der Nachgeburt beim Rind.
Med. vet. Diss., München

- KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN (1978): Kurzes Lehrbuch der
Pharmakologie und Toxikologie.
8. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- LEHMANN, H.D. (1978): Pharmakologie der Uterusmotorik.
Prakt. Tierarzt 12, 930-938
- MARSHALL, J.M. and E.A. KROEGER (1973): Adrenergic influences
on uterine smooth muscle.
Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 265, 135-148
- MILLER, J.W. (1967): Adrenergic receptors in the myometrium.
Ann.N.J.Acad. Sci. 139, 788-798
- MILLER, M.D. and J.M. MARSHALL (1965): Uterine response to
nerve stimulation; relation between hormonal
status and catecholamines.
Amer. J. Physiol. 209, 859-865
- MISAJLOV, V.D. (1973): Oxytocin bei Retentio secundinarum
bei Kühen.
Landw.Zentralbl. 12, 0529
- NICKEL, R., A. SCHUMMER, und E. SEIFERLE (1975): Lehrbuch
der Anatomie der Haustiere.
Band 4, Paul Parey Verlag, Berlin, Hamburg
- PAIM, D. und W. RUDOLPH (1980): Symposion über den β -Re-
zeptoren Blocker Carazolol.
Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton

- POPOV, L.K. (1976): Die Abhängigkeit der Uterusmotilität bei Kühen von der Oxytocinkonzentration im Blut in der Nachgeburtsphase.
Landw. Zentralbl. 10, 0087
- RICHTER, J. und G. GÖTZE (1978): Tiergeburtshilfe.
3. Aufl., Paul Parey Verlag, Berlin und Hamburg
- RUDLOFF, P. (unveröffentlicht) Funktion der Beta-Blocker und ihre Bedeutung für die Veterinärmedizin.
- RUDLOFF, P. (1983): Trials: Easy and essential measures in veterinary practice.
Data collection and its use in herd health management. IPVS, Singapore
- RÜSSE, M. (1968): Zur vegetativen Regulation des Myometriums.
Zeitschr. Tierz. Züchtungsbiol. 84, 307-318
- RÜSSE, M. (1968): Competitive actions of β -blocking agents and oxytocin on the myometrium.
3rd international congress of endocrinologie, Mexico, D.F. 1968, reprinted from Excerpta Medica international congress series No. 157
- RÜSSE, M. (1982): Myometrial activity post partum.
in: Karg, H. und E. Schallenger (Hrsg.), factors influencing fertility in the postpartum cow.
Martinus Nijhoff Publishers

RÜSSE, M. und E. GRUNERT (1978): In: Tiergeburtshilfe.

Hrsg. Rosenberger, G. und H. Tillmann, 3. Aufl.,
S. 184-186, 577-589, Verlag Paul Parey, Berlin
und Hamburg

RÜSSE, M. und C.P. TROEGER (1964): Die medikamentelle Beeinflussung des Uterustonus während der Geburt beim Rind.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 77, 76-79

SCHAMS, D., B. SCHMIDT-POLEX and V. KRUSE (1979): Oxytocin determination by Radioimmunoassay in cattle.

Acta endocrinologica 92, 258-270

SCHEUNERT, A. und A. TRAUTMANN (1976): Lehrbuch der Veterinärphysiologie.

6. Aufl., Paul Parey Verlag, Berlin

SCHMIDT, W. und B. WÖRNER (1981): Streßgeschehen und Streßprophylaxe aus der Sicht einer Ferkelerzeugergemeinschaft. Überzeugende Reduktion der Transportletalität durch Suacron^R.

Prakt. Tierarzt 62, 279-280

SCHULZ, L.C. und E. GRUNERT (1959): Physiologie und Pathologie der puerperalen Involution des Uterus.

Dtsch. Tierärztl. Wschr. 66, 29-37

SJÖBERG, N.O. (1967): The adrenergic transmitter of the female reproductive tract: distribution and functional changes.

Acta Physiol. Scand. Suppl. 305, 1-32

- SOMMER, F. (1932): Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie der Uterusmuskulatur der Kuh.
ZBL. Gynäk. 56, 1817
- STEINER, L. (1972): Die Adrenozeptoren im Myometrium des Rindes.
Vet. med. Diss., München
- VAN DEMARK, N. and R. HAYS (1951): The effect of oxytocin, adrenalin, breeding technique and milking on uterine motility in the cow.
J. Anim. Sci. 10, 1083
- WELCH, R.A.S. (1979): The effect of stress, β -Mimetics and oxytocins on the uterine contractions in calving cows.
New Zealand Endocrine Society Meeting, 1979
- ZEROBIN, K. (1980): Die Uterusmotorischen Abläufe während der Geburt und Puerperium beim Rind und deren Beeinflußbarkeit.
11. Intern. Congress on diseases of cattle, 2,
1157-1164, Tel Aviv, 1980

LEBENS LAUF

Name: Katja, Alexandra, Vera Zencominierski

geboren: 9.5.1959 in Mindelheim

Eltern: Dr. med.vet. Reinhard Zencominierski
Brunhilde Zencominierski, geb. Bubak

1965 - 1968: Besuch der Volksschule in Igling

1968 - 1969: Volksschule in Kaufering

1969 - 1978: Dominikus-Zimmermann-Gymnasium Landsberg/
Lech

1978: Abitur

1978 - 1983: Studium der Tiermedizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität München

1983: Tierärztliches Staatsexamen

1983: Beginn mit den Arbeiten für die vorlie-
gende Dissertation an der Gynäkologi-
schen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München

Für die Überlassung des Themas und die jederzeit freundlich
gewährte Unterstützung möchte ich Herrn Prof. Dr. Meinhard
Rüsse sehr herzlich danken.

